

Синтез адамантилзамещенных ретиноидов

Трибулович В.Г.,^а Гарабаджиу А.В.*^б^а ФГБУ НИИ Группы Минздравсоцразвития РФ, 196376 г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17;
E-mail: tribulovich@rambler.ru^б СПбГТИ(ТУ), 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр. 26.; E-mail: gar-54@mail.ru

Разработан спектр методов синтеза адамантилзамещенных ароматических ретиноидов, как объектов для исследования биологической активности. Исходные адамантилзамещенные арилгалогениды функционализируются с помощью новой модификации метода Гриньяра и с использованием каталитического борилирования. Арил – арильная связь образуется по методам Сузуки и Кумады.

Введение

Биологическая активность адамантильных производных известна более 40 лет (амантадин – 1967 год), тем не менее, данный фрагмент продолжает быть актуальным как в качестве самостоятельного фармакофора, так и в качестве транспортной функции. Высокая липофильность каркасной структуры позволяет адамантилсодержащей молекуле легко проникать через липидный бислой клеточной мембраны или гематоэнцефалический барьер, кроме того для подобных молекул характерна высокая скорость транспорта в ядро клетки. В последние годы были разработаны пептидомиметики на базе не природных аминокислот содержащих адамантильный фрагмент, которые применяются в качестве ингибиторов дипептидил-пептидазы IV в лечении диабета II типа (вилдаглиптин, саксаглиптин).

Одним из интенсивно изучаемых классов биологически активных соединений являются синтетические ретиноиды, способные селективно взаимодействовать с ядерными рецепторами RAR типа (α , β , γ). Исследования синтетических ретиноидов сфокусированы на терапии онкологических¹ и дерматологических заболеваний. Введение адамантильного заместителя в молекулу синтетического ретиноида резко повышает активность данного лиганда по отношению к целевому рецептору. Наиболее известным представителем этого ряда соединений является адапален – коммерчески доступное средство против угревой сыпи.

Несмотря на то, что адапален впервые описан и запатентован в 1986 году до сих пор проводятся постмаркетинговые клинические испытания. До последнего времени продолжают исследования адапалена как возможного противоракового препарата. Деметилированный аналог адапалена

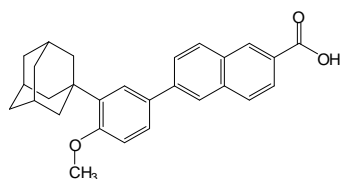


Рис. 1. Адапален

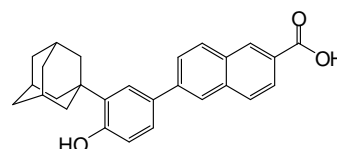


Рис. 2. ANPN (CD437)

ANPN (CD 437) привлекает внимание исследователей, как потенциальный онкопрепарат².

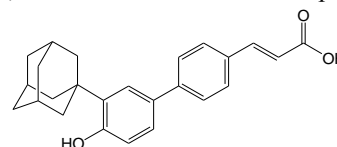


Рис. 3. ST1926

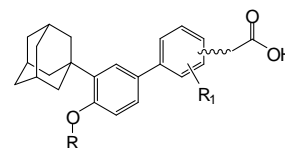
Препарат ST1926 находится на стадии клинических испытаний, как пероральное средство против промиелоцитарного лейкоза.

Представляется перспективным использование адамантилзамещенных ретиноидов для селективной индукции дифференцировки плюропотентных стволовых клеток.

Результаты и обсуждение

Структурная формула наиболее активных адамантилзамещенных ретиноидов может быть представлена следующим образом.

Очевидным путем получения таких соединений является реакция кросс-сочетания для образования арил-арильной связи. Для проведения селективного синтеза с высоким выходом требуется функционализация одного из сочетаемых фрагментов. Поскольку 3-(1-адамантил)-4-алкоксифенильный фрагмент входит в состав ряда



R = H, CH₃
R₁ = H, Cl, OCH₂CH₂CH₂NHAc

Рис. 4

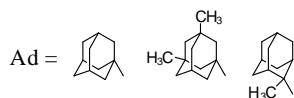
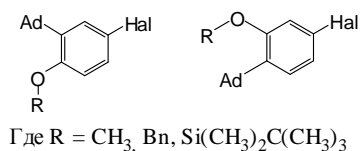


Рис. 5

адамантилзамещенных ретиноидов, мы выбрали для функционализации именно его. Задача была поставлена шире – найти надежный способ функционализации адамантиларилгалогенидов с донорными заместителями в кольце.

Решение этой задачи позволило бы синтезировать библиотеку известных и новых адамантилзамещенных ретиноидов, а также опробовать подходы к синтезу адамантилзамещенных неприродных аминокислот.

Поскольку для кросс-сочетания нами были избраны реакции Сузуки и Кумадэ, необходимо было получить из адамантиларилгалогенидов реактив Гриньяра (для непосредственного применения в реакции Кумадэ) и соответствующую арилборную кислоту (для реакции Сузуки).

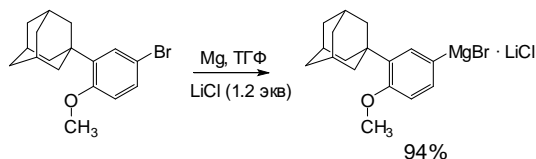


Рис. 6

Нами было установлено, что фактором, определяющим успешное получение реактива Гриньяра из 2-(1-адамантил)-4-броманизола является наличие в реакционной смеси 1.2 экв. хлористого лития.

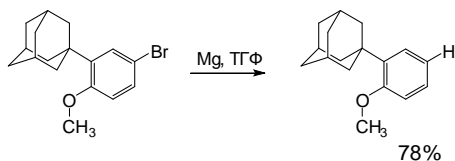


Рис. 7

Попытка получения реактива Гриньяра традиционными методами из 2-(1-адамантил)-4-броманизола приводит к формальному восстановление арилгалогенида до 2-(1-адамантил)-анизола, в то время как выход целевого не превышает 15%.

Следует отметить, что продукт формального восстановления появляется в реакционной смеси еще до обработки возможными источниками H⁺, что подтверждено дополнительными экспериментами. Аналогичная картина наблюдалась и для других адамантилзамещенных арилгалогенидов.

Таким образом присутствие безводного LiCl при проведении синтеза Гриньяра с участием адамантиларилгалогенидов приводит к образованию эквимольного комплекса реактива Гриньяра и LiCl. Данный комплекс обладает большей стабильностью

по сравнению со свободным реактивом Гриньяра, что подтверждается высокими выходами при синтезе 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилборной кислоты (92%). Снижение реакционной способности модифицированного реактива Гриньяра позволяет проводить взаимодействие 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилмагнийбромида с триметилборатом при температуре 5-10°C, без образования бороновых кислот. Аналогичный эффект проявляется при проведении реакции в присутствии других солей лития - LiBr, LiBF₄, LiClO₄, хотя препаративные выходы целевого продукта не столь высоки, как в случае LiCl.

По аналогичной методике из серии адамантилзамещенных арилгалогенидов (Рис. 5) с выходами 78-90% были получены соответствующие арилборные кислоты.

Наличие эффективного метода синтеза адамантилзамещенных арилборных кислот стало основой для проведения кросс-сочетания по Сузуки. Применение каталитической системы 2-дидецилгексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos) – Pd[0] (0.1 mol %) позволило достичь воспроизводимого выхода 92-94%.

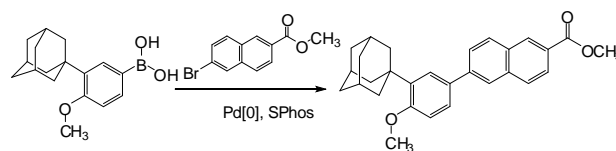


Рис. 8

Кросс-сочетание по методу Кумадэ, в отличие от методов Сузуки или Негиши не требует дополнительного переметаллирования магнийорганического соединения, однако сведения о проведении кросс-сочетания по Кумадэ с арилмагнийгалогенидами, дезактивированными комплексообразованием с хлористым литием приведены только в одной публикации³.

Мы предположили, что в реакции Кумадэ для дезактивированных арилмагнийгалогенидов применима каталитическая система фосфиноксид - Ni[0] или Pd[0]. Проведение кросс-сочетания по Кумадэ 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилмагнийбромида в комплексе с хлористым литием с метил 6-бromo-2-нафтенатом при использовании каталитической системы ди-трет-бутил-фосфиноксид - Ni(acac)₂ позволило получить метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтенат с выходом 76%. При применении Pd₂dba₃ выход составил 82%.

Высокие выходы в реакции Сузуки, стали предпосылкой для работы по альтернативному способу функционализации арилгалогенидов - каталитическому сочетанию боросодержащего нуклеофильного реагента и арильного электрофильного субстрата, которое представляет

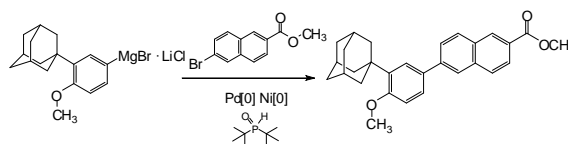


Рис. 9

собой одностадийную реакцию, в отличие от двухстадийного переметаллирования.

Для осуществления прямой каталитической функционализации применяются реагенты у которых в процессе реакции разрывается связь В-В или В-Н, примером реагентов первого типа является бис-пинаколатодибор, примером реагентов второго типа пинаколборан.

Первым катализатором, который мы использовали, был доступный $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$. Однако при применении бис-пинаколатодибора выход пинакольного эфира 3-адамантил-4-метоксифенилборной кислоты составил 11%, при применении пинаколборана – 8%.

Результаты, полученные в процессе подбора более эффективных каталитических систем позволили установить возможность применения 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (SPhos) для проведения реакции арилгалогенидов с пинаколбораном, что было впоследствии подтверждено в публикации⁴

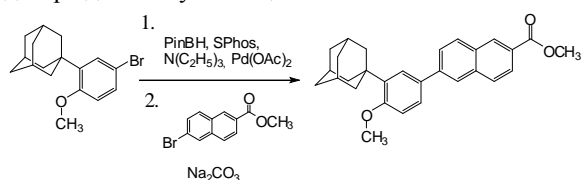
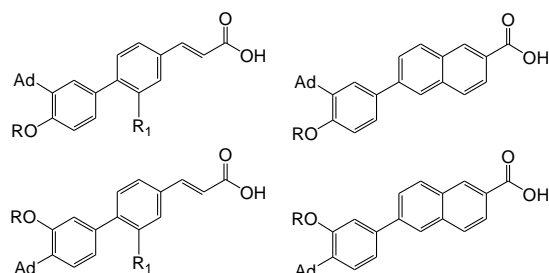


Рис. 10

На основании совокупности результатов мы применили лиганд SPhos для проведения двухстадийного синтеза метил 6-[3-адамантил-4-метоксифенил]-2-нафтоата⁵ без выделения промежуточного продукта, поскольку нами было установлено, что SPhos является оптимальным для проведения реакции Сузуки между пинаколовым эфиром 3-адамантил-4-метоксифенилборной кислотой и метил 6-бромо-2-нафтоатом.

Выход после оптимизации достиг 81% для метил 6-[3-адамантил-4-метоксифенил]-2-нафтоата – метилового эфира адапалена и 78% для метил 4-[3-адамантил-4-метоксифенил]-циннамата – метилового эфира ST1926.

Таким образом в результате проведенных исследований создан ряд методов позволяющих с



Где R = H, CH₃

R₁ = H, Cl, OCH₂CH₂CH₂NHAc

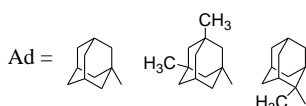


Рис. 11

высокими выходами синтезировать адамантилзамещенные ретиноиды.

Предлагаемый набор методов обеспечивает достаточную свободу при разработке стратегии синтеза как сфокусированных библиотек так и библиотек с высокой вариативностью. Высокая технологичность и новизна методов синтеза коммерческих адамантилзамещенных ретиноидов является основой для внедрения в производство.

Следует отдельно остановиться на способе получения реактивов Гриньяра с использованием хлористого лития. С одной стороны предлагаемый метод позволяет осуществлять функционализацию адамантилзамещенных арилгалогенидов с выходами близкими к количественным, что дает возможность широкого применения адамантилзамещенного арильного фрагмента в синтезе потенциально биологически активных молекул. С другой стороны появляется необходимость исследования строения образующегося комплекса реактив Гриньяра – LiCl с целью выяснения причин высокой стабильности данного субстрата.

Экспериментальная часть

Приведены типовые методики на примере синтеза метил 6-[3-адамантил-4-метоксифенил]-2-нафтоата

3-(1-Адамантил)-4-метоксифенилборная кислота. В колбу емкостью 1 л, помещают 8 г (0,33 М) магниевых опилок и 200 мл сухого ТГФ. Прибавляют 8 г (0,19 М, 1,2 экв.) LiCl. Все операции проводят в слабом токе инертного газа. При интенсивном перемешивании вливают 11 г (5 мл, 0,06 М) 1,2-дибромэтана. После завершения бурной реакции прибавляют к реакционной смеси раствор 50 г (0,16 М) 2-(1-адамантил)-4-броманизола в 400 мл сухого ТГФ с такой скоростью, чтобы реакционная смесь слабо кипела. Полученный раствор реактива Гриньяра передавливают аргоном в сухую емкость и выдерживают при 5°C в течение двух часов.

В колбе емкостью 1 л смешивают 33 г (36 мл, 0,35 М) триметилбората и 100 мл сухого ТГФ, охлаждают до 5°C и быстро прибавляют к нему раствор магнийорганического, полученную смесь оставляют на 2 ч. при 0 - +5°C.

Разложение реакционной смеси проводят 100 мл 15% HCl без дополнительного охлаждения. Разделяют водный и органический слои, водный слой экстрагируют 2×100 мл диэтилового эфира. Объединенные органические слои сушат Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. Остаток обрабатывают 200 мл этилацетата, отфильтровывают осадок, промывают холодным этилацетатом, сушат при 100°C. Выход 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилборной кислоты составляет 38 г (92%), Тпл. ~300°C.

ПМР спектр 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилборной кислоты представляет собой смесь сигналов непосредственно кислоты и ее циклического тримера (бороксина) в произвольном соотношении, в связи с этим спектральная идентификация структуры, полученного продукта

проводилась после получения циклического пинального сложного эфира.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.50 (1 H, д, J 8 Гц), 7.49 (1 H, с), 6.83 (1 H, д, J 8 Гц), 3.85 (3 H, с, -OCH₃), 2.09 (6 H, с), 2.07 (3 H, с), 1.76 (6 H, с), 1.30 (с, 12 H, с).

Метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтенат (по методу Сузуки). В колбу емкостью 1 л, помещают 500 мл тетрагидрофурана и 0.25 г (0.5 мол %) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, прибавляют 1 г (1 мол %) 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (Sphos), раствор перемешивают 30 мин в токе аргона.

К смеси прибавляют 30 г (0.105 моль) 3-(1-адамантил)-4-метоксифенилборной кислоты и 25 г (0.094 моль) метил 6-бromo-2-нафтената и раствор 30 г (0.28 моль) углекислого натрия в 150 мл воды.

Реакция проводится при перемешивании и кипении, в слабом токе аргона в течение четырех часов. По окончании реакции фильтруют реакцию смесь без разделения слоев, выпавший осадок представляет собой основную часть продукта реакции. Для выделения оставшегося продукта объем органического слоя доводят до $\frac{1}{4}$ исходного, и отфильтровывают выпавший осадок.

Технический продукт растворяют в 200 мл диметилацетамида, фильтруют горячим, доводят объем раствора до 150 мл. Отфильтровывают выпавшие кристаллы и сушат при температуре 150-180°C. Получили 37 г (93%) метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтената с т. пл. 222-225°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO } D_6$) δ : 8.55 (1 H, с), 7.98-8.02 (3 H, м), 7.94 (1 H, д, J 9 Гц), 7.78 (1 H, д, J 9 Гц), 7.52 (1 H, д, J 8 Гц), 7.51 (1 H, с), 6.99 (1 H, д, J 8 Гц), 3.94 (3 H, с), 3.90 (3 H, с), 2.16 (6 H, с), 2.10 (3 H, с), 1.79 (6 H, с).

Метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтенат (каталитическое борилирование, кросс-сочетание по Сузуки – one pot). В колбу емкостью 3 л помещают 400 мл диоксана и растворяют в нем 100 г (0.31 моль) 2-(1-адамантил)-4-броманизола, 94 г (130 мл, 0.93 моль) триэтиламина, 3.5 г (0.0155 моль, 5 мол %) ацетата палладия, 12.7 г (0.031 моль, 10 мол %) 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (Sphos), полученный раствор перемешивают 30 мин в токе аргона, прибавляют раствор 51 г (58 мл, 0.4

моль) пинаколборана в 300 мл диоксана. Реакционную смесь кипятят при перемешивании, в токе аргона в течение 12 часов.

Реакционную смесь охлаждают и растворяют 61 г (0.23 моль) метил 6-бromo-2-нафтената, затем прибавляют раствор 127 г (1.2 моль) углекислого натрия в 600 мл воды. Реакция при 80°C, в токе аргона в течение четырех часов.

Обрабатывают реакцию смесь описанным способом. Получают 90 г метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтената, что составляет 68%, считая на исходный 2-(1-адамантил)-4-броманизол. Чистота полученного продукта превышает 99%.

Общая методика кросс-сочетания по методу Кумады (параллельный синтез). В колбу снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником помещают безводный ТГФ и 1 экв $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, добавляют 2 экв. ди-трет-бутилфосфиноксида и полученный раствор перемешивают 4 часа в токе аргона. Затем к реакционной смеси прибавляют раствор 30 экв. арилгалогенида в ТГФ и перемешивают 15 мин.

К реакционной смеси прибавляют аликвоту 2 М раствора комплекса LiCl – арилмагнийгалогенид, соответствующую 36 экв. Полученный раствор перемешивают при 25°C 6 часов.

Реакционную массу обрабатывают водой, экстрагируют диэтиловым эфиром. Целевой продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-500. ВЭЖХ анализ проводился на приборе Agilent 1100 серии. Колонка Zorbax Eclipse XDB-C18 (125 мм, 4 мм, 5μм) элюент – метанол / вода / фосфорная кислота (900 : 100 : 1), длина волны 254 нм.

Библиографический список

- 1 Camacho L. H. // J. Biol. Regul. Homeost Agents. **2003**. Vol. 17. No 1. P. 98.
- 2 Gonda K., Tsuchiya H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. **2008**. Vol. 370. No 4. P. 629.
- 3 Martin R., Buchwald S. L. // J. Am. Chem. Soc. **2007**, Vol. 129. N 13. P. 3844.
- 4 Billingsley K. L., Buchwald S. L. // J. Org. Chem. **2008**. Vol. 73. No. 14. P. 5589.
- 5 Zhu L., Duquette J. // J. Org. Chem. **2003**. Vol. 68. N 9. P. 3729.